

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.В. Куркина – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; **А.А. Свистунов** – ГОУ ВПО Московский ГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава, проректор по общим вопросам, профессор, доктор медицинских наук; **С.И. Богословская** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, доктор медицинских наук; **В.А. Клочков** – ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий, ведущий научный сотрудник, профессор, доктор медицинских наук; **Г.Х. Глыбочко** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **В.А. Шульдьяков** – ГУЗ Областной госпиталь ветеранов войн, главный врач, кандидат медицинских наук; **Е.В. Лучинина** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **А.Н. Леванов** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF APPLICATION OF ANTIHYPERTENSIVE PREPARATIONS OF VARIOUS GROUPS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

T.V. Kurkina –Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Post-graduate; **A.A. Svistunov** – Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Pro-rector for Common Matters, Professor, Doctor of Medical Science; **S.I. Bogoslovskaya** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **V.A. Klochkov** – Saratov Research Institute of Cardiology, professor, doctor of medical science; **G.H. Glybochko** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **V.A. Shuldyakov** – Saratov Regional Hospital for War Veterans, Head Physician, Candidate of Medical Science; **E.V. Luchinina** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant, Candidate of Medical Science; **A.N. Levanov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Assistant.

Дата поступления – 16.03.2010 г.

Дата принятия в печать – 16.09.2010 г.

Куркина Т.В., Свистунов А.А., Богословская С.И., Клочков В.А., Глыбочко Г.Х., Шульдьяков В.А., Лучинина Е.В., Леванов А.Н. Фармакодинамические и фармакоэкономические аспекты применения антигипертензивных препаратов различных групп у пациентов артериальной гипертензией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 504–510.

Цель работы: сравнительное изучение клинико-лабораторных и экономических показателей применения антигипертензивных препаратов различного механизма действия (периндоприла, телмисартана и бисопролола) у больных артериальной гипертензией II стадии, риск III, а также проведение сравнительного анализа стоимости применения изучаемых препаратов. Обследован 91 амбулаторный пациент с диагнозом: «Артериальная гипертензия II стадии, риск III», обоего пола в возрасте 33-55 лет, которые принимали периндоприл, телмисартан и бисопролол в течение трех месяцев. На фоне терапии проводились контроль уровня АД, биохимический анализ показателей электролитного обмена, анализ утренней порции мочи на микроальбуминурию, был выполнен фармакоэкономический анализ с использованием метода соотношения «затраты – эффективность». Выявлено, что исследуемые препараты снижали повышенные цифры САД и ДАД, повышали концентрации общего и ионизированного Ca²⁺, ионов Cl⁻ в плазме крови. Терапия периндоприлом в большей мере повысила уровень K⁺, а терапия телмисартаном снизила уровень Na⁺. Курс приема бисопролола достоверно восстановил до нормальных величин уровень Mg²⁺ в плазме крови, в большей мере повысил содержание общего и ионизированного Ca²⁺. Микроальбуминурия сопровождается достоверным снижением в плазме крови концентраций общего и ионизированного Ca²⁺, Mg²⁺ и повышением уровня K⁺. Телмисартан имеет лучшую клиническую эффективность, однако препарат бисопролол имеет наилучший коэффициент «затраты – эффективность». Исследование позволило сделать вывод: на фоне терапии в течение трех месяцев периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом у больных АГ наблюдалось снижение САД и ДАД. Исследуемые препараты по-разному влияли на показатели электролитного обмена. Лечение телмисартаном оказало наименьшее влияние на электролитный обмен. МАУ является фактором риска у больных АГ и может влиять на баланс основных электролитов в крови. Бисопролол рекомендован в качестве предпочтительной терапии артериальной гипертензии с точки зрения фармакоэкономики. Для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу, а вечернего САД – телмисартану.

Ключевые слова: периндоприл, телмисартан, бисопролол, артериальная гипертензия, показатели электролитного обмена, артериальное давление, микроальбуминурия, фармакоэкономика.

Kurkina T.V., Svistunov A.A., Bogoslovskaya S.I., Klochkov V.A., Glybochko G.H., Shuldyakov V.A., Luchinina E.V., Levanov A.N. Pharmacodynamic and pharmacoeconomic aspects of application of antihypertensive preparations of various groups in patients with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2010. Vol. 6, № 3. P. 504–510.

The aim of the study was to carry out comparative investigation of clinico-laboratory and economic indices of application of antihypertensive preparations of various mechanisms of action (Perindopril, Telmisartan, Bisoprolol) in patients with arterial hypertension of stage II risk III, as well as to carry out comparative analysis of the cost of the application of the preparations under study. There were investigated 91 patients in outpatient department of both sex, aged 33-55, with the diagnosis of arterial hypertension of stage II risk III, who had been taking Perindopril, Telmisartan and Bisoprolol for 3 months. At the background of the therapy the control of arterial pressure level and biochemical analysis of electrolyte metabolism indices were carried out, morning urine portion test for microalbuminuria, and the pharmacoeconomical method «cost – effectiveness» was performed. The preparations under investigation decreased reliably the elevated values of

systolic arterial pressure and diastolic arterial pressure, increased the concentrations of total and ionized calcium, chlorine ions in blood plasma. Therapy with Perindopril increased to greater extent the level of potassium, while therapy with Telmisartan decreased the level of sodium in blood plasma. The course of treatment with Bisoprolol reliably restored up to the normal values the level of magnesium in blood plasma, increased to greater extent the contents of total and ionized calcium. Microalbuminuria is accompanied by reliable decrease of total and ionized calcium and magnesium concentrations, and increase of potassium level in blood plasma. Telmisartan proved to have greater clinical effectiveness, however the preparation Bisoprolol appeared to have the best coefficient «cost – effectiveness». At the background of the therapy for 3 months with Perindopril, Telmisartan and Bisoprolol, the patients with arterial hypertension were noted to decrease systolic and diastolic arterial pressure. The preparations under investigation had different effects on electrolyte metabolism. Therapy with Telmisartan turned out to have the least effect on electrolyte metabolism. Microalbuminuria is a risk factor in patients with arterial hypertension and may influence on the basic blood electrolyte balance. Bisoprolol should be recommended as the most preferable therapy for arterial hypertension from the pharmacoeconomic point of view. In order to control morning systolic arterial pressure the preference should be given to Perindopril, while for controlling evening systolic arterial pressure the preference should be given to Telmisartan.

Key words: Perindopril, Telmisartan, Bisoprolol, arterial hypertension, electrolyte metabolism indices, arterial pressure, microalbuminuria, pharmacoeconomics.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Значительную роль в патогенезе и прогрессировании АГ принадлежит нарушению баланса электролитов [2]. Современные антигипертензивные препараты должны не только надежно снижать артериальное давление, но и обладать способностью восстанавливать нарушенный баланс основных электролитов крови, что позволит минимизировать риск развития нежелательных побочных действий и существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При выборе антигипертензивного препарата необходим персонализированный подход, особенно когда речь идет о «классовых» или индивидуальных преимуществах препаратов по влиянию на механизмы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений [3]. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе крайне мало описано влияние различных антигипертензивных препаратов на показатели электролитного обмена. Важно отметить, что фармакотерапия АГ должна быть не только эффективной, но и фармакоэкономически выгодной, поскольку АГ является экономически затратным заболеванием [4].

Целью исследования было проведение сравнительного изучения клинико-лабораторных и экономических показателей применения антигипертензивных препаратов различного механизма действия (периндоприла, телмисартана и бисопролола) у больных артериальной гипертензией II стадии риск III, а также проведение сравнительного анализа стоимости применения изучаемых препаратов.

Методы. В основу работы положены клинические исследования, выполненные на базе терапевтического отделения поликлиники Управления делами Правительства Саратовской области ГУЗ «Областной госпиталь ветеранов войн», на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава», на базе ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий» за период 2006-2009 гг. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, относились к категории служащих, работали в Правительстве Саратовской области, были информированы о цели исследования, о чем подписали письменное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава». Были обследованы больные АГ II стадии, риск III в количестве 91 человека (39 мужчин, 52 женщины), средний возраст их составил 45,4 года. Контрольная

группа была представлена практически здоровыми лицами в количестве 30 человек (12 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил 44,4 года. Общее число обследованных лиц – 121 человек.

Критерии включения:

- DS: Артериальная гипертензия II стадии, риск III;
- возраст 33-55 лет;
- длительность заболевания – более пяти лет;
- соблюдение нормы потребления поваренной соли – не более 5 г/сут.;
- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Все больные АГ имели одно или несколько поражений органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (по данным ЭХО-КГ), нефропатия с микроальбуминурией (МАУ) и повышение сыровоточного креатинина.

Работа проведена в дизайне простого рандомизированного сравнительного контролируемого исследования в параллельных группах в амбулаторно-поликлинических условиях, согласно поставленной цели.

Критерии исключения:

- возраст старше 55 лет и младше 33 лет;
- повышенная чувствительность и индивидуальная непереносимость к периндоприлу, телмисартану и бисопрололу; ангионевротический отек в анамнезе (связанный с предшествующим лечением вышеуказанными препаратами);
- двухсторонний гемодинамически значимый стеноз почечных артерий или единственная почка;
- электролитные нарушения (гиперкалиемия выше 5,5 ммоль/л, гипонатриемия ниже 132 мэкв/л);
- гемодинамически значимые пороки сердца, нарушение ритма сердца, кардиомегалия, артериальная гипотензия, нарушения периферического кровообращения, недостаточность кровообращения;
- перенесенный инфаркт миокарда и инсульт в течение последнего года;
- сахарный диабет;
- отказ пациента.

Больные АГ были разделены на 3 группы: I группа, получавшие периндоприл (престариум) в дозе 8 мг фирмы SERVIER, – 31 человек; II группа, получавшие телмисартан (микардис) в дозе 80 мг фирмы Boehringer Ingelheim Pharma, – 30 человек; III группа, получавшие бисопролол (коронал) в дозе 5 мг фирмы ZENTIVA – 30 человек.

В зависимости от наличия либо отсутствия у больных АГ микроальбуминурии (МАУ) в утренней порции мочи, было выделено две группы больных: I группа – больные АГ с МАУ; II группа – больные АГ без МАУ.

Препарат в каждой группе применялся внутрь 1 раз в сутки утром в течение трех месяцев. На фоне

Ответственный автор: Куркина Татьяна Валерьевна.

Адрес: 410053, г. Саратов, Октябрьский пос., ул. 9-я линия, 50.

Тел.: 89172009828.

E-mail: pmbvis@mail.ru

фармакотерапии больные ежедневно утром и вечером измеряли систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), вели дневник контроля АД до и после терапии. Все пациенты соблюдали нормосолевою диету и не принимали лекарственных препаратов, которые могли бы снизить эффективность проводимой антигипертензивной терапии и помешать интерпретации результатов исследования. В редких случаях, когда у больных развивался гипертонический криз, использовался под язык каптоприл (капотен), в дозе соответствующей уровню АД. За все время наблюдения каждый пациент совершил по 4 визита. Во время визитов контролировалось АД и пульс. АД измеряли при помощи сфигмоманометра по методу Короткова.

Биохимические исследования выполнялись на биохимическом анализаторе VITALAB FLEXOR «E» (Нидерланды). В группах больных АД показатели электролитного баланса определялись до и после курса фармакотерапии, в контрольной группе однократно. Забор крови у пациентов проводился утром натощак. Показатели электролитного обмена: K^+ и Na^+ исследовали фотометрическим методом с использованием реактивов K^+ и Na^+ – Human (Германия); Mg^{2+} определяли ксилидил синим методом с помощью реактива Flutest Mg – XB Bioscon (Германия); Cl^- исследовали тиоционатным методом с использованием реактива Flutest Cl^- Bioscon (Германия); Ca^{2+} общий определяли фотометрическим тестом с использованием реактива Кальций АС ФС (Россия); ионизированный Ca^{2+} рассчитывали по формуле: $((Ca\text{ общий} \cdot 24 - Pt\text{ мг \%} / 30) / Pt\text{ (общий белок)} + 6) / 4 = \dots\text{ммоль/л}$.

МАУ определяли в утренней порции мочи качественным методом с помощью иммунохроматографического теста.

В качестве метода фармакоэкономического анализа использовался метод соотношения «затраты – эффективность». Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле:

$$CER = C / Ef,$$

где CER – коэффициент эффективности затрат; C – стоимость курсового применения препаратов; Ef – эффективность лечения.

Статистическая обработка производилась на компьютере Pentium IV по программе «MED_STAT». Были использованы: 1) t – критерий Стьюдента – применялся для сравнения средних значений изучаемых показателей по группам больных АД до лечения с группой контроля; 2) парный t-критерий Стьюдента – с его помощью проводился анализ показателей у больных АД до и после лечения периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом; 3) метод индексов – использовался для выявления сбалансированности влияния антигипертензивных препаратов на основные электролиты крови; 4) дисперсионный анализ с множественными сравнениями по Шеффе.

Результаты. Результаты исследования представлены в таблицах 1-5. Контрольная и исследуемая группа были сопоставимы по полу и возрасту ($p < 0,05$). Изучение динамики средних величин показало, что в контрольной группе уровень среднего САД и ДАД, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ и K^+ в плазме крови, колебались в пределах нормы, а ионы Cl^- в плазме крови были повышены (табл. 1-3). МАУ в утренней порции мочи отсутствовала. В группах больных АД отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы, сниженный уровень общего и ионизированного Ca^{2+} , повышенный уровень Mg^{2+} , колебание в пределах нормальных величин содержания Na^+ и K^+ в плазме крови, повышенный уровень ионов Cl^- . МАУ в утренней порции мочи регистрировалась у 16 человек.

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе периндоприла представлено в таблице 1.

В группе периндоприла отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы. После курсового лечения в среднем, утреннее САД снизилось на 20 мм рт ст, вечернее на 22 мм рт ст ДАД снизилось утром и вечером на 10 мм рт ст.

Исходно концентрация общего и ионизированного кальция в плазме крови была снижена ($P < 0,0001$). В результате проведенного курса терапии периндоприлом общий и ионизированный кальций плазмы крови достоверно увеличились и восстановились до нормальных величин ($P < 0,0001$). Первоначально содержание ионов магния в плазме крови было достоверно

Таблица 1

Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АД до лечения периндоприлом с группой контроля и больных АД до и после лечения периндоприлом 8 мг

Показатель	Группа контроля M±m, n=30	До лечения периндоприлом M±m, n=31	t- критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения периндоприлом M±m, n=31	парный t-критерий (сравнение до и после лечения)
САД утро	124,6±1,6	148,8±1,8	$P < 0,0001$	128,3±,8	$P < 0,0001$
ДАД утро	77,6±1,2	92,7±0,8	$P < 0,0001$	82,6±0,8	$P < 0,0001$
САД вечер	129,0±1,4	169,4±1,6	$P < 0,0001$	147,1±1,6	$P < 0,0001$
ДАД вечер	81,5±1,0	102,2±1,0	$P < 0,0001$	92,2±0,9	$P < 0,0001$
Ca^{2+} общий N=2,3-2,8 ммоль/л	2,45±0,021	2,07±0,037	$P < 0,0001$	2,33±0,053	$P < 0,0001$
Ca^{2+} ионизирован. N=1,03-1,3 ммоль/л	1,10±0,016	0,94±0,022	$P < 0,0001$	1,06±0,023	$P < 0,0001$
K^+ N=3,6-5,5 ммоль/л	4,27±0,089	4,51±0,117	$P > 0,05$	5,4±0,127	$P < 0,0001$
Mg^{2+} N=0,78-1,0 ммоль/л	0,89±0,012	1,12±0,060	$P < 0,001$	0,95±0,070	$P > 0,05$
Na^+ N=135-155 ммоль/л	142,8±0,7	144,9±1,5	$P > 0,05$	141,7±0,9	$P > 0,05$
Cl^- пл. крови N до 108 ммоль/л	114,3±0,6	114,9±1,1	$P > 0,05$	121,3±0,7	$P < 0,0001$

повышено, после курсового лечения Mg^{2+} снизилось до нормальных величин, однако изменение его уровня оказалось недостоверно ($P>0,05$). Уровень ионов K^+ в плазме крови до лечения изменялся в пределах нормы и несколько превышал величины контрольной группы ($P>0,05$), после приема препарата достоверно увеличился, достигнув верхних границ нормы. Исходно концентрация ионов натрия в плазме крови была в пределах нормы и не отличалась от величин контрольной группы. Терапия периндоприлом привела к уменьшению уровня ионов натрия в плазме крови, но данные результаты оказались недостоверными ($P>0,05$). Содержание ионов хлора не отличалось от величин в контрольной группе ($P>0,05$), а после курса терапии достоверно увеличилось ($P<0,0001$).

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе телмисартана представлено в таблице 2.

В группе телмисартана до приема терапии зафиксированы повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы. После курса лечения в среднем САД утром снизилось на 19 мм рт. ст., вечером на 24 мм рт. ст. ДАД утром снизилось на 10 мм рт. ст., вечером на 11 мм рт. ст.

Исходно общий и ионизированный кальций в плазме крови был снижен. После проведенного курса лечения его уровень достоверно увеличился ($P<0,0001$). Исходно содержание ионов магния в плазме крови было достоверно повышено ($P<0,01$); после курсового лечения их уровень снизился до нормальных величин, однако данное изменение было недостоверно ($P>0,05$). До приема курса терапии концентрация ионов калия изменялась в пределах нормы и была достоверно несколько выше, чем в группе контроля ($P<0,02$). После проведения курса лечения телмисартаном содержание ионов K^+ в плазме крови достоверно выросло, не превысив верхнюю границу нормы ($P<0,05$). Уровень ионов натрия в плазме крови исходно был в пределах нормы и существенно не отличался от величин в контрольной группе. После приема телмисартана наблюдалось достоверное уменьшение концентраций ионов натрия в плазме крови ($P<0,01$). Уровень ионов хлора не отличался

от величин контрольной группы ($P>0,05$). После курса приема телмисартана содержание ионов хлора в плазме крови достоверно увеличилось ($P<0,0001$).

Изменение уровня АД и показателей электролитного обмена в группе бисопролола представлено в таблице 3.

В группе бисопролола отмечались исходно повышенные цифры САД и ДАД в утренние и вечерние часы, после курса терапии в среднем САД утром и вечером снизилось на 18 и 22 мм рт. ст., а ДАД снизилось на 10 и 11 мм рт. ст. соответственно. До приема курсового лечения уровень общего и ионизированного кальция в плазме крови был снижен, после приема курса терапии достоверно увеличился и восстановился до нормальных величин ($P<0,0001$). Исходно концентрация ионов магния в плазме крови была достоверно повышена ($P<0,0001$); после приема препарата снизилась до нормальных величин ($P<0,0001$). Концентрация ионов калия до проведения курсового лечения изменялась в пределах нормальных величин и была достоверно выше по сравнению с группой контроля ($P<0,0001$). После терапии бисопрололом уровень ионов калия несколько увеличился, однако данные изменения были недостоверны ($P>0,05$). Исходно содержание ионов натрия в плазме крови было в пределах нормы и не отличалось от величин в контрольной группе ($P>0,05$). Лечение бисопрололом привело к уменьшению концентраций ионов натрия в плазме крови, хотя эти результаты не оказались достоверными ($P>0,05$). Уровень ионов хлора не отличался от величин в группе контроля ($P>0,05$). После терапии бисопрололом содержание ионов хлора в плазме крови достоверно увеличилось ($P<0,0001$).

Для более глубокого изучения влияния препаратов на основные электролиты крови мы пронормировали показатели, используя общепринятый метод индексов, и сконструировали формулу индексов для каждого электролита:

$$I_{\text{электролита}} = \left(\frac{I_{\text{электролита после терапии}} - I_{\text{электролита до терапии}}}{I_{\text{электролита до терапии}}} \right) \cdot 100$$

где I – индекс, безразмерная величина. Также мы ввели по каждому препарату суммарный индекс электролитов, который характеризует сбалансиро-

Таблица 2

Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до лечения телмисартаном с группой контроля и больных АГ до и после лечения телмисартаном 80 мг

Показатель	Группа контроля M±m, n=30	До лечения телмисартаном M±m, n=30	t-критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения телмисартаном M±m, n=30	парный t-критерий (сравнение до и после лечения)
САД утро	124,6±1,6	143,5±1,4	$P<0,0001$	124,0±1,3	$P<0,0001$
ДАД утро	77,6±1,2	90,8±1,0	$P<0,0001$	80,4±1,0	$P<0,0001$
САД вечер	129,0±1,4	168,7±1,9	$P<0,0001$	144,0±1,6	$P<0,0001$
ДАД вечер	81,5±1,0	101,7±1,8	$P<0,0001$	90,8±1,3	$P<0,0001$
Ca ²⁺ общий N=2,3-2,8 ммоль/л	2,45±0,021	2,06±0,014	$P<0,0001$	2,14±0,016	$P<0,0001$
Ca ²⁺ ионизирован. N=1,03-1,3 ммоль/л	1,10±0,016	0,96±0,014	$P<0,0001$	1,01±0,002	$P<0,001$
K ⁺ N=3,6-5,5 ммоль/л	4,27±0,089	4,69±0,158	$P<0,02$	5,03±0,052	$P<0,05$
Mg ²⁺ N=0,78-1,0 ммоль/л	0,89±0,012	1,10±0,064	$P<0,01$	0,95±0,06	$P>0,05$
Na ⁺ N=135-155 ммоль/л	142,8±0,7	145,2±1,6	$P>0,05$	141,0±0,7	$P<0,05$
Cl ⁻ N до 108 ммоль/л	114,3±0,6	114,6±0,5	$P>0,05$	118,7±0,9	$P<0,001$

Таблица 3

Сравнение средних значений изучаемых показателей в группе больных АГ до лечения бисопрололом с группой контроля и больных АГ до и после лечения бисопрололом 5 мг

Показатель	Группа контроля M±m, n=30	До лечения бисопрололомом M±m, n=30	t-критерий (сравнение с группой контроля)	После лечения бисопрололомом M±m, n=30	парный t-критерий (сравнение до после лечения)
САД утро	124,6±1,6	145,5±1,2	P<0,0001	127,6±1,4	P<0,0001
ДАД утро	77,6±1,2	92,4±0,8	P<0,0001	82,2±0,7	P<0,0001
САД вечер	129,0±1,4	166,6±2,0	P<0,0001	144,0±1,5	P<0,0001
ДАД вечер	81,5±1,0	101,3±1,1	P<0,0001	90,8±1,0	P<0,0001
Ca ²⁺ общий N = 2,3-2,8 ммоль/л	2,45±0,021	2,04±0,023	P<0,0001	2,42±0,037	P<0,0001
Ca ²⁺ ионизирован. N = 1,03-1,3 ммоль/л	1,10±0,016	0,96±0,015	P<0,0001	1,10±0,021	P<0,0001
K ⁺ N = 3,6-5,5 ммоль/л	4,27±0,089	4,77±0,062	P<0,0001	4,93±0,094	P>0,05
Mg ²⁺ N=0,78-1,0 ммоль/л	0,89±0,012	1,24±0,022	P<0,0001	0,95±0,048	P<0,0001
Na ⁺ N = 135-155 ммоль/л	142,8±0,7	145,1±1,0	P>0,05	143,4±1,1	P>0,05
Cl ⁻ N до 108 ммоль/л	114,3±0,6	114,6±0,6	P>0,05	118,9±0,6	P<0,0001

Таблица 4

Индексы основных электролитов крови по изучаемым препаратам

Фактор	Периндоприл M±m, n=31	Телмисартан M±m, n=30	Бисопролол M±m, n=30
Ca ²⁺ общий	0,11±0,016	0,03±0,007	0,18±0,016
Ca ²⁺ ионизированный	0,14±0,022	0,05±0,016	0,14±0,024
K ⁺	0,20±0,028	0,09±0,033	0,03±0,019
Mg ²⁺	- 0,17±0,110	- 0,15±0,115	- 0,23±0,032
Na ⁺	- 0,02±0,007	- 0,02±0,009	- 0,01±0,010
Cl ⁻	0,05±0,010	0,03±0,010	0,03±0,007
Общий индекс электролитов	0,69±0,086	0,37±0,149	0,62±0,036

ванность влияния препаратов на электролитный обмен. Суммарный индекс электролитов:

$$| \text{Ca}^{2+} \text{ общий} | + | \text{Ca}^{2+} \text{ иониз.} | + | \text{K}^+ | - | \text{Mg}^{2+} | - | \text{Na}^+ | + | \text{Cl}^- |$$

Индексы основных электролитов крови у исследуемых препаратов представлены в таблице 4.

Для оценки изменения индексов основных электролитов крови и средних величин уровня АД у больных АГ под влиянием изучаемых препаратов использовался однофакторный дисперсионный анализ с множественными сравнениями по Шеффе (табл. 5).

Полученные результаты исследования, продемонстрированные в таблице 5, выявили следующее:

1. Курс приема периндоприла и бисопролола привел к достоверному снижению повышенного утреннего САД, но эффективность терапии периндоприлом оказалась выше, чем бисопрололом (P<0,01).

2. Терапия телмисартаном и периндоприлом достоверно показала гипотензивный эффект в вечерние часы: после курса приема телмисартана наблюдалось более выраженное снижение высоких цифр САД (P<0,001).

3. Больные, принимавшие все вышеуказанные препараты, отмечали в среднем их одинаковое гипотензивное действие в утренние и вечерние часы на ДАД: они в равной степени снижали повышенное ДАД (P>0,05).

4. Лечение бисопрололом, в отличие от телмисартана и периндоприла, достоверно в большей мере увеличило содержание общего Ca²⁺ в плазме крови.

5. Терапия телмисартаном, в отличие от периндоприла и бисопролола, достоверно в меньшей степени увеличила концентрацию ионизированного Ca²⁺ в плазме крови.

6. Курс приема периндоприла и бисопролола достоверно различно повысил уровень K⁺ в плазме крови: периндоприл в наибольшей степени увеличил содержание K⁺ в плазме крови (P<0,0001).

7. После курсового лечения периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом выявилось в среднем одинаковое уменьшение концентрации Mg²⁺ и Na⁺ в плазме крови.

8. На фоне терапии бисопрололом, периндоприлом и телмисартаном обнаружилось в среднем одинаковое увеличение уровня Cl⁻ в плазме крови.

9. Суммарный индекс электролитов продемонстрировал, что телмисартан по действию на основные электролиты крови достоверно отличается от периндоприла и бисопролола. Он оказал наименьшее влияние на электролитный обмен.

В процессе исследования нами был выполнен сравнительный анализ уровня АД и показателей электролитного обмена между группами больных АГ без МАУ и с МАУ, который выявил, что в группе больных с МАУ отмечается более выраженное достоверное снижение концентрации общего и ионизированного Ca²⁺, Mg²⁺ в плазме крови и некоторое повышение уровня K⁺. Существенного изменения содержания Na⁺ и Cl⁻ в плазме крови не отмечалось.

Таблица 5

Оценка изменения индексов основных электролитов крови и средних величин уровня АД у больных АГ на фоне терапии исследуемыми препаратами

Показатель	Препараты	Изменение показателя	P
Изменение утреннего САД	бисопролол, периндоприл	Различно снижают повышенное утреннее САД	P<0,01
Изменение утреннего ДАД	все изучаемые препараты	В среднем одинаково снижают повышенное утреннее ДАД	P>0,05
Изменение вечернего САД	телмисартан, периндоприл	Различно снижают повышенное вечернее САД	P<0,001
Изменение вечернего ДАД	все изучаемые препараты	В среднем одинаково снижают повышенное вечернее ДАД	P>0,05
Ca ²⁺ общий	телмисартан, бисопролол	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
	бисопролол, периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
	телмисартан, периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию общего Ca ²⁺	P<0,0001
Ca ²⁺ ионизированный	телмисартан, бисопролол	По-разному увеличивают концентрацию ионизир. Ca ²⁺	P<0,001
	телмисартан, периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию ионизир. Ca ²⁺	P<0,001
K ⁺	бисопролол, периндоприл	По-разному увеличивают концентрацию K ⁺	P<0,0001
Mg ²⁺	все изучаемые препараты	В среднем одинаково уменьшают уровень Mg ²⁺	P>0,05
Na ⁺	все изучаемые препараты	В среднем одинаково уменьшают уровень Na ⁺	P>0,05
Cl ⁻	все изучаемые препараты	В среднем одинаково увеличивают уровень Cl ⁻	P > 0,05
Суммарный электролитов	телмисартан, бисопролол	По-разному влияют на баланс основных электролитов крови	P<0,05
	телмисартан, периндоприл	По-разному влияют на баланс основных электролитов крови	P<0,05

В ходе исследования на фоне терапии исследуемыми препаратами нами был выполнен фармакоэкономический анализ. В качестве метода анализа был использован метод соотношения «затраты – эффективность», так как три сравниваемых препарата отличаются по эффективности и по стоимости. Показателем эффективности изучаемых препаратов был выбран уровень САД утром и вечером. Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы цены на лекарственные препараты, которые были взяты на 16.04.2007 г. – дата закупки препаратов в аптечной сети г. Саратова и соответствовали средней стоимости указанных препаратов в аптеках г. Саратова. Стоимость периндоприла (престарיום) 0,008 г № 30 – 320 рублей за упаковку; телмисартана (микардис) 0,08 г № 28 – 600 рублей за упаковку; бисопролола (коронал) 0,005 г № 30 – 90 рублей за упаковку.

В исследовании учитывался 1-й уровень затрат, т.е. стоимость лекарств и затраты на его введение. Все изучаемые препараты вводились в таблетках и не требовали дополнительных затрат на введение. Все остальные прямые и косвенные затраты не принимались во внимание, так как они были идентичны во всех трех исследуемых группах больных. Поскольку затраты и результаты совпадали по времени, необходимость в дисконтировании не возникала. Затраты на курсовое лечение, которое длилось три месяца, рассчитывались следующим образом: 1 таблетка в день умножалась на 90 дней, результат делился на количество таблеток в упаковке. Полу-

ченное количество упаковок, необходимых на полный курс лечения, умножалось на стоимость одной упаковки. Таким образом, курсовая стоимость лечения изучаемыми препаратами составила: для периндоприла – $1 \times 90 : 30 \times 320 = 960$ (руб.); для телмисартана – $1 \times 90 : 28 \times 600 = 1928,57$ (руб.); для бисопролола – $1 \times 90 : 30 \times 90 = 270$ (руб.). На фоне лечения периндоприлом показатель *утреннего* САД уменьшился на 20,5 мм рт. ст., что составляет 13,8%. На фоне лечения телмисартаном – на 19,5 мм рт. ст., что составляет 13,6%, бисопрололом – на 17,9 мм рт. ст., что составляет 12,3%. На фоне лечения периндоприлом показатель *вечернего* САД уменьшился на 22,3 мм рт. ст., что составляет 13,2%. На фоне лечения телмисартаном – на 24,7 мм рт. ст., что составляет 14,6%, бисопрололом – на 22,6 мм рт. ст., что составляет 13,6%. При проведении исследования побочные эффекты на препараты не возникали и, соответственно, больные не требовали дополнительного назначения каких-либо препаратов. Показатель «затраты – эффективность» по утреннему САД для периндоприла составил:

$СЕР_{п-л} = 960 : 13,8 = 69,57$ (руб. на единицу эффективности).

Для телмисартана:

$СЕР_{т-л} = 1928,57 : 13,6 = 141,8$ (руб. на единицу эффективности).

Для бисопролола:

$СЕР_{б-л} = 270 : 12,3 = 21,95$ (руб. на единицу эффективности).

Показатель «затраты – эффективность» по вечернему САД для периндоприла составил:

$CER_{\text{п-л}} = 960 : 13,2 = 72,72$ (руб. на единицу эффективности)

Для телмисартана:

$CER_{\text{т-л}} = 1928,57 : 14,6 = 132,09$ (руб. на единицу эффективности)

Для бисопролола:

$CER_{\text{б-л}} = 270 : 13,6 = 19,85$ (руб. на единицу эффективности).

Обсуждение. На фоне монотерапии в течение 12 недель исследуемыми препаратами обнаружена высокая антигипертензивная эффективность: у всех пациентов САД и ДАД снизилось более чем на 10% от исходного САД и ДАД [5]. Рефрактерной АГ не отмечалось. Гипотензивный эффект исследуемых препаратов можно обосновать различным механизмом антигипертензивного действия. Периндоприл обладает доказанным высоким и долговременным сродством к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ), ингибируя этот фермент в эндотелии и в адвентиции сосудов [6], тормозит превращение ангиотензина I в ангиотензин II, препятствует многогранному вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II [7]. Телмисартан селективно блокирует рецепторы ангиотензина II типа 1, не влияя на АПФ (киназу II), который разрушает брадикинин [8]. Бисопролол блокирует β_1 -адренорецепторы сердца, снижает внутриклеточный ток ионов Ca^{2+} и блокирует β_1 -адренорецепторы в клетках юкстагломерулярного аппарата почек: ток ионов Ca^{2+} в клетки уменьшается, секреция ренина угнетается, и образование ангиотензина II снижается [9]. Телмисартан, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, действует наиболее физиологично: вся ренин-ангиотензин-альдостероновая система равномерно подавляется, блокируются обратные связи и конечная точка системы – выработка альдостерона [10].

Учитывая значительную роль в патогенезе АГ нарушения обмена кальция, магния [11], натрия и калия [12], можно предположить, что назначение адекватной антигипертензивной терапии должно приводить к восстановлению их уровней. Анализируя данные, приведенные в таблицах 1-3 у больных АГ наблюдалась явная тенденция к снижению уровня общего и ионизированного кальция в плазме крови. Курсовое лечение периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом привело к достоверному увеличению концентрации общего, ионизированного кальция, однако бисопролол оказал более выраженное влияние на этот показатель ($P < 0,0001$). Периндоприл в наибольшей степени, в отличие от других препаратов, повысил содержание ионов K^+ в плазме крови ($P < 0,0001$). Анализируя уровень ионов магния, мы выявили, что только лечение бисопрололом обеспечило более выраженное и достоверное его снижение в плазме крови ($P < 0,0001$). Необходимо Терапия бисопрололом, в отличие от других изучаемых препаратов, достоверно восстановила динамическое равновесие между ионами кальция и магния. Терапия телмисартаном достоверно повысила уровень ионов K^+ ($P < 0,05$) и снизила уровень ионов Na^+ в плазме крови ($P < 0,01$), в целом оказала наименьшее влияние на электролитный баланс. Курс приема исследуемых препаратов одинаково достоверно увеличил содержание ионов хлора в плазме крови ($P < 0,001$). Повышенное содержание ионов хлора в контрольной группе можно объяснить его избыточным поступлением в организм с питьевой водой [13]. Исходно при проведении обследования больных АГ МАУ была обнаружена у 16 пациентов (17,6%). МАУ у больных АГ является ранним маркером патологии почек [14] и сопровождается достоверным снижением в плазме крови концентраций общего и ионизированного Ca^{2+} , Mg^{2+} и повышением уровня K^+ .

Выполненный фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что препарат телмисартан (микардис) имеет лучшую клиническую эффективность, однако препарат бисопролол (коронал) имеет наилучший коэффициент «затраты-эффективность» по сравнению с телмисартаном (микардисом) и с периндоприлом (престариумом) и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии АГ с точки зрения фармакоэкономики. При выборе препарата для предпочтительного снижения утреннего или вечернего САД, полученные в ходе исследования данные показывают, что для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу (престариуму), а вечернего САД – телмисартану (микардису).

Заключение. Курсовое лечение больных АГ в течение трех месяцев периндоприлом, телмисартаном и бисопрололом привело к достоверному снижению САД и ДАД в утренние и вечерние часы. Изучаемые препараты активно и неоднозначно изменяли показатели электролитного обмена у больных АГ, что следует учитывать при их курсовом назначении. Телмисартан, в отличие от периндоприла и бисопролола, обладает наименьшим действием на электролитный обмен. МАУ является фактором риска у больных АГ и может влиять на баланс основных электролитов в крови. Бисопролол (коронал) имеет наилучший коэффициент «затраты – эффективность» по сравнению с телмисартаном (микардисом) и с периндоприлом (престариумом) и может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии артериальной гипертонии с точки зрения фармакоэкономики. Для купирования утреннего САД следует отдавать предпочтение периндоприлу (престариуму), а вечернего САД – телмисартану (микардису).

Библиографический список

1. Остроумова О.Д., Ищенко К.А. Лечение артериальной гипертонии в условиях поликлиники: клиническая и экономическая эффективность // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9, № 5. С. 601-604.
2. Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д. Микроэлементы и про- и антиоксидантная активность крови при артериальной гипертонии // *Российский кардиологический журнал*. 2006. № 5 (61). С. 50.
3. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Новое в последних международных рекомендациях по артериальной гипертонии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2004. Т. 13, № 3. С. 10-18.
4. Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций // *Кардиология*. 2008. № 1. С. 43-50.
5. Абрамова Г.Д., Козлов В.А. Факторы, определяющие индивидуальный выбор антигипертензивных препаратов // *Аптечный бизнес*. 2006. № 2. С. 34-35.
6. Zhuo J.L., Mendelson F.A.O., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT₁ receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with heart disease // *Hypertension*. 2002. Vol. 39. P. 634-638.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1056 с.
8. Чазова И.Е. Антигипертензивная терапия: новые препараты – новые возможности // *Consilium Medicum*. 2006. № 5. С. 344-346.
9. Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения // *Российский кардиологический журнал*. 2005. № 6. С. 91-95.
10. Гилман А. Г. Клиническая фармакология: В 3 кн. / А.Г. Гилман. М.: Практика, 2006. Кн. 2. 520 с.
11. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертония как патология клеточных мембран. М., 1987. 192 с.
12. Титов В.Н. Артериальная гипертония и альдостерон // *Российский кардиологический журнал*. 2007. № 6. С. 76-87.
13. Бокина А.И., Фадеева В.К., Вихрова Е.К. Состояние сердечно-сосудистой системы у людей, длительно потребляющих хлоридные питьевые воды // *Гигиена и санитария*. 1972. № 3. С. 10-14.
14. Литвин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение // *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3, № 13. С. 14-18.